



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.018  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.018  
China Journal of General Surgery, 2023, 32(10):1588-1598.

· 文献综述 ·

## 免疫检查点抑制剂在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的应用研究进展

杜晓宇<sup>1, 2, 3</sup>, 范瑞芳<sup>1</sup>, 许淑梅<sup>1</sup>, 宋雷<sup>2</sup>, 许威<sup>1</sup>, 杨佳兴<sup>1</sup>, 程允华<sup>3, 4</sup>, 李路遥<sup>1</sup>, 马尚<sup>2, 3</sup>, 阎龙<sup>1</sup>

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 普通外科, 甘肃 兰州 730050; 2. 西北民族大学医学院, 甘肃 兰州 730030; 3. 甘肃省干细胞与基因药物重点实验室, 甘肃 兰州 730050; 4. 甘肃中医药大学 第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000)

### 摘要

胃肠道恶性肿瘤的主要治疗方法仍是外科手术辅以放化疗, 但术后高复发率和5年低生存率等特点成为影响患者生命健康的重大问题。相对于外科手术辅以放化疗的传统常规疗法, 新辅助治疗是将放疗、化疗、介入治疗、靶向治疗、免疫治疗等前移至手术前的治疗方式, 具有提高根治率、延长生存时间和改善生存质量等优良特点。由于胃肠道恶性肿瘤患者难以通过传统常规疗法显著延长生存期, 近年来, 新辅助治疗所展现的优势在各种恶性肿瘤的治疗中愈发明显, 逐渐纳入最新权威诊疗指南的推荐治疗标准。免疫检查点抑制剂 (ICIs) 是一类通过阻断免疫检查点来激活免疫系统攻击肿瘤细胞的新型抗肿瘤免疫治疗药物, 包括程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 及其配体 (PD-L1) 抑制剂与细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTAL-4) 抑制剂, 其研发和应用给无数恶性肿瘤患者带来生命的曙光, 在医学肿瘤领域具有划时代的意义。ICIs 已经在胃肠道恶性肿瘤的综合治疗中得到广泛应用, 化疗免疫组合治疗和免疫治疗更是在晚期不可切除/转移性胃肠道恶性肿瘤患者中展现出显著的效果, 并且成为晚期胃肠道恶性肿瘤患者进行一、二线治疗的选择之一, 从而为 ICIs 新辅助治疗在局部进展期可切除/潜在可切除胃肠道恶性肿瘤患者中的应用提供了良好的机遇。近期的I/II期临床研究结果表明, 以 ICIs 为基础的新辅助免疫疗法在胃肠道恶性肿瘤治疗中极具潜力, 患者的肿瘤分期明显降低、病理学缓解率和完全切除率显著提升、安全性可控, 但生存时间仍然需要进一步观察, 更多的III期研究或将阐明 ICIs 在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的应用效果。笔者就 ICIs 在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的临床应用现状、最新临床研究结果和可能的作用机制等方面进行分析和讨论。

### 关键词

胃肠道肿瘤; 免疫疗法; 肿瘤辅助疗法; 免疫检查点抑制剂; 综述

中图分类号: R735

## Advances in application of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant therapy for gastrointestinal malignancies

DU Xiaoyu<sup>1,2,3</sup>, FAN Ruifang<sup>1</sup>, XU Shumei<sup>1</sup>, SONG Lei<sup>2</sup>, XU Wei<sup>1</sup>, YANG Jiaying<sup>1</sup>, CHENG Yunhua<sup>3,4</sup>, LI Luyao<sup>1</sup>, MA Shang<sup>2,3</sup>, YAN Long<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou)

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目 (21JR1RA186); 甘肃省卫生健康行业科研基金资助项目 (GSWSKY2021-043)。

收稿日期: 2023-06-30; 修订日期: 2023-10-07。

作者简介: 杜晓宇, 西北民族大学医学院硕士研究生, 主要从事消化道肿瘤方面的研究。

通信作者: 阎龙, Email: lzzy940@163.com

730050, China; 2. Medical College, Northwest Minzu University, Lanzhou 730030, China; 3. Key Laboratory of Stem Cells and Gene Drugs of Gansu Province, Lanzhou 730050, China; 4. First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

## Abstract

The main treatment approach for gastrointestinal malignancies still involves surgical procedures complemented by radiotherapy and chemotherapy. However, the high recurrence and low 5-year survival rates after surgery have become significant issues affecting the life and health of patients. In contrast to traditional conventional treatments involving surgery followed by radiotherapy and chemotherapy, neoadjuvant therapy is a treatment method that moves radiotherapy, chemotherapy, interventional therapy, targeted therapy, and immunotherapy to preoperative period. It offers advantages such as improving radical resection rate, prolonging survival, and enhancing the quality of life. Because it is difficult to significantly extend the survival of patients with gastrointestinal malignancies through traditional conventional treatments, the advantages of neoadjuvant therapy have become increasingly apparent in the treatment of various malignant tumors. It is gradually being included in the recommended treatment standards of the latest authoritative clinical guidelines. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are a new class of anti-tumor immunotherapy drugs that activate the immune system to attack tumor cells by blocking immune checkpoints. This category includes programmed cell death protein 1 (PD-1) and its ligand (PD-L1) inhibitors, as well as cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTAL-4) inhibitors. The development and application of ICIs have brought new hope to countless cancer patients and are considered groundbreaking in the field of medical oncology. ICIs have been widely used in the comprehensive treatment of gastrointestinal malignancies. The combination of chemotherapy and immunotherapy, as well as immunotherapy alone, has shown significant effects in patients with advanced, unresectable, or metastatic gastrointestinal malignancies. It has become one of the treatment choices for these patients. This provides a promising opportunity for the use of ICIs in the neoadjuvant treatment of locally resectable or potentially resectable gastrointestinal malignancies. Recent results from phase I/II clinical trials indicate that neoadjuvant immunotherapy based on ICIs holds great potential in the treatment of gastrointestinal malignancies. It significantly reduces tumor stage, and increases the pathological remission and complete resection rates, with controllable safety. However, the long-term survival outcomes still require further observation, and more phase III studies are needed to elucidate the effectiveness of ICIs in neoadjuvant treatment of gastrointestinal malignancies. Here, the authors analyze and discuss the current clinical applications of ICIs in the neoadjuvant treatment of gastrointestinal malignancies, recent clinical research findings, and potential mechanisms of action.

## Key words

Gastrointestinal Neoplasms; Immunotherapy; Neoadjuvant Therapy; Immune Checkpoint Inhibitors; Review

**CLC number:** R735

胃肠道恶性肿瘤是目前世界范围内发病率和病死率较高的恶性肿瘤,2020年全世界胃癌(gastric cancer, GC)和结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的新发患者数为302万例,死亡总数为171万例,GC的发病率与病死率分别位于世界第五和第四,CRC的发病率与病死率分别位于世界第三和第二<sup>[1]</sup>。中国作为胃肠道恶性肿瘤大国之一,2020年GC和CRC的发病率与病死率分别合计为22.7%和21.9%,

且大部分胃肠道恶性肿瘤患者在确诊时已处于中晚期/进展期。在治疗方面,外科手术为主辅以放化疗的传统治疗方案虽然能取得一定的效果,但术后复发率仍然较高,5年生存率仍然较低<sup>[2-3]</sup>。因此,如何降低局部晚期/进展期胃肠道恶性肿瘤患者的术后复发率,延长患者生存时间成为一个急需解决的问题,而旨在降低肿瘤分期、减少术后复发风险和延长患者生存时间的新辅助治疗成

为当下研究人员关注的热点。新辅助治疗的目的是降低肿瘤分期，提高完全切除（R<sub>0</sub>切除）率，并诱导最大程度的病理缓解，从而延长癌症患者的生存时间<sup>[4]</sup>。2022年版胃癌诊疗指南<sup>[5]</sup>针对≥cT3/4 N+M0期的胃癌患者推荐新辅助化疗。2020年版中国结直肠癌诊疗规范<sup>[6]</sup>推荐新辅助放化疗仅适用于距肛门<12 cm的直肠癌，针对初始局部可切除的T4b期结肠癌推荐通过多学科讨论决定是否行新辅助化疗。当前胃肠道恶性肿瘤的新辅助治疗方案，主要为术前放疗和化疗，治疗效果有待提升。

近些年来，免疫治疗作为一种新型疗法逐渐被人们所关注。临床研究表明，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）的新辅助治疗对比辅助治疗可以使黑色素瘤、神经胶质瘤患者得到更佳的生存时间获益<sup>[7-8]</sup>。最近两项III期临床试验结果表明，与化疗相比，帕博利珠单抗（pembrolizumab, K药）联合化疗在局部晚期食管癌/胃食管交界（gastroesophageal junction, GEJ）癌患者中展现出更佳的生存时间获益和相当的安全性<sup>[9]</sup>，K药单药治疗在不可切除或转移性微卫星不稳定高（microsatellite instability-high, MSI-H）/错配修复缺陷（mismatch repair deficient, dMMR）CRC患者的无进展生存时间（progression-free survival, PFS）方面提供了具有统计学意义和临床意义的改善<sup>[10]</sup>。美国食品和药物管理局（Food and Drug Administration, FDA）基于既往III期临床试验研究的良好生存效果，批准了程序性细胞死亡蛋白1（programmed cell death protein 1, PD-1）抑制剂，如K药、纳武利尤单抗（nivolumab, O药）等与细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4（cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4）抑制剂用于晚期胃肠道恶性肿瘤的一、二线治疗。

随着对新辅助治疗的重视，研究人员开展了多项将ICIs应用于恶性肿瘤新辅助治疗中的研究探索。CheckMate-816（NCT02998528）研究<sup>[11]</sup>表明，O药加铂类双药的术前新辅助治疗可显著延长可切除非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）患者的PFS且病理学完全缓解（pathologic complete response, pCR）率更高。基于此研究，美国FDA于2022年3月首次批准O药用于早期NSCLC患者的新辅助治疗。最近Tang等<sup>[12]</sup>利用数据库对PD-1/PD-L1抑制剂在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗下的单一疗法或联合疗法进行了全面搜索和筛选分

析，数据表明与PD-1/PD-L1单一疗法或双重免疫疗法相比，采用PD-1/PD-L1抑制剂联合疗法，特别是ICIs联合化疗的术前新辅助治疗可以提高患者的客观缓解（objective response rate, ORR）率、主要病理缓解（major pathologic response, MPR）率和pCR率，降低免疫相关不良事件的发生率。目前，ICIs并没有获批应用于胃肠道恶性肿瘤的新辅助治疗，但鉴于其在晚期胃肠道恶性肿瘤治疗中的应用效果，研究人员开始探索ICIs在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的应用。

## 1 ICIs在晚期胃肠道恶性肿瘤治疗中的应用现状

### 1.1 ICIs在晚期不可切除/转移性GC化疗免疫组合治疗中的应用现状

临床研究表明ICIs联合化疗可以显著改善不可切除、转移性或晚期的胃/GEJ腺癌、人表皮生长因子受体2（human epidermal growth factor receptor 2, HER-2）阴性/阳性GC患者的预后。2020年的一项随机、开放的III期研究（CheckMate-649）<sup>[13]</sup>开启了晚期GC一线免疫治疗的新时代，研究结果显示对比单独化疗，O药联合化疗可以显著延长不可切除、非HER-2阳性晚期胃/GEJ癌患者的总生存时间（overall survival, OS）并带来显著的PFS获益。CheckMate-649（NCT02872116）研究<sup>[13]</sup>的成功标志着GC治疗模式的极大改变，将晚期GC的一线治疗带入免疫治疗时代，FDA于2021年批准O药联合含氟嘧啶和铂的化疗方案用于晚期或转移性GC、GEJ癌和食管腺癌，同年美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）根据此研究发布的GC治疗指南指出，HER-2过表达阴性且PD-L1的晚期GC患者一类推荐O药联合化疗方案。而针对HER-2阳性GC患者的诊治，随机、双盲、安慰剂对照的III期KEYNOTE-811（NCT03615326）研究<sup>[14]</sup>发现，与曲妥珠单抗联合化疗相比，K药加曲妥珠单抗联合化疗使HER-2阳性GC患者的ORR显著提高、肿瘤体积显著缩小，确立了K药加曲妥珠单抗联合化疗药物用于局部晚期不可切除或转移性HER-2阳性胃或GEJ腺癌患者的一线治疗。上述研究表明，ICIs的代表药物K药和O药均在晚期不可切除/转移性GC的化疗免疫组合治疗中展现出显著的疗

效,从而为ICIs在局部进展期可切除/潜在可切除GC新辅助治疗中的应用拓宽了新路径。

## 1.2 ICIs在晚期不可切除/转移性CRC免疫治疗中的应用现状

临床研究表明ICIs单药和双药可以显著改善晚期不可切除或转移性MSI-H/dMMR CRC患者的预后。CA209142 (CheckMate-142; NCT02060188)<sup>[15-16]</sup>是一项多中心、开放性、单臂II期研究,研究结果显示O药单药或联合伊匹木单抗治疗均可使不可切除或转移性MSI-H或dMMR CRC患者得到临床获益。FDA分别于2017年和2018年先后批准O药单药或联合伊匹木单抗用于治疗在氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗后进展的12岁及以上MSI-H或dMMR转移性CRC患者,从而开启了晚期CRC一线免疫治疗的新时代。多中心、国际性、开放性、主动对照、随机的III期KEYNOTE-177 (NCT02563002)研究<sup>[10,17]</sup>显示,与化疗相比,K药使不可切除或转移性MSI-H或dMMR CRC患者表现出统计学和临床意义的PFS改善、持久的抗肿瘤活性和较少的治疗相关不良事件,从而确立了K药用于MSI-H或dMMR转移性CRC患者的一线治疗。上述研究表明,ICIs的代表药物K药和O药均在晚期不可切除/转移性MSI-H或dMMR CRC的免疫治疗中展现出显著的疗效,从而为ICIs在局部进展期可切除/潜在可切除CRC新辅助治疗中的应用拓宽了新路径。

## 2 ICIs在局部进展期GC新辅助治疗中的应用研究

### 2.1 ICIs在局部进展期GC新辅助治疗中的应用现状

最近一项关于GC新辅助免疫治疗的荟萃分析<sup>[18]</sup>表明,与新辅助化疗相比,基于ICIs的新辅助治疗对局部进展期GC患者的pCR率更高、毒性更低,并支持在大型多中心随机试验中进一步研究。尽管多项I/II期临床研究<sup>[19-31]</sup>结果显示,ICIs新辅助治疗在降低肿瘤分期、提高R<sub>0</sub>切除率和pCR率等方面取得了显著的效果,但是受限于研究分期短和样本量小,ICIs暂时还不能应用于局部进展期GC的新辅助治疗。KEYNOTE-585 (NCT03221426)<sup>[32]</sup>是一项正在进行的全球性、多中心、随机、双盲、III期研究,最新研究结果显示与安慰剂加化疗相比,新辅助/辅助K药联合化疗使局部进展期胃或GEJ腺癌患者的pCR率实现了统计学意义的改善,其虽未达到无事件生存时间(event-free survival, EFS)的主要终点,但具有改善的趋势<sup>[33]</sup>。大样本III期GC新辅助免疫疗法的研究结果虽不足以支持PD-1抑制剂在GC新辅助治疗中的一线临床应用,但也具有一定的临床意义。后续的大样本III期GC新辅助PD-1抑制剂研究(NCT04208347; NCT04139135)<sup>[34-35]</sup>与新辅助PD-L1抑制剂研究(MATTERHORN; NCT04592913)<sup>[36]</sup>将会深入揭示ICIs在GC新辅助治疗中的临床应用价值,无论研究结果如何,都将为GC的新辅助免疫治疗及免疫治疗提供临床与基础研究指导意义(表1)。

表1 正在开展的GC ICIs新辅助治疗III期临床试验

Table 1 Ongoing Phase III clinical trials of neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors for GC

研究	研究设计	纳入病例	入组人数	患者分期	主要终点	次要终点
KEYNOTE-585 (NCT03221426) <sup>[32]</sup>	多中心、随机、双盲	GC/GEJ癌	800	cT3-4或N+和M0	EFS、OS、pCR	DFS、安全性
NCT05610332 <sup>[37]</sup>	多中心、随机	GC	216	cT2-4a和/或N+和M0	ORR	R <sub>0</sub> 切除率、OS、DFS等
NCT04208347 <sup>[34]</sup>	多中心、随机	GC/GEJ癌	580	cT3-4N+M0	MPR	pCR、R <sub>0</sub> 切除率、OS等
MATTERHORN (NCT04592913) <sup>[36]</sup>	多中心、随机、双盲	GC/GEJ癌	900	cT1N2-3或cT2N+或cT3-4N <sub>x</sub> 和M0	EFS	OS、pCR
NCT04139135 <sup>[35]</sup>	多中心、随机、双盲	GC	642	cT3-4N1-3M0	EFS	DFS、pCR、5年OS
NCT05270824 <sup>[38]</sup>	RCT	GC	120	cT2-4或N+和M0	治疗前后肿瘤组织及癌旁组织中CD8 <sup>+</sup> 肿瘤浸润淋巴细胞数量	ORR、DFS、OS等

注:XP=卡培他滨+顺铂;FP=5-氟尿嘧啶+顺铂;FLOT=氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和多西紫杉醇;SOX=替吉奥和奥沙利铂;HLX10=重组抗PD-1人源化单克隆抗体注射液

Note: XP=capecitabine + cisplatin; FP=5-fluorouracil + cisplatin; FLOT=fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel; SOX=S-1 and oxaliplatin; HLX10=recombinant anti-PD-1 humanized monoclonal antibody injection

表1 正在开展的GC ICI新辅助治疗III期临床试验(续)

Table 1 Ongoing Phase III clinical trials of neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors for GC (continued)

研究	术前新辅助治疗		周期数
	试验组	对照组	
KEYNOTE-585 (NCT03221426) <sup>[32]</sup>	K药+FLOT或XP或FP	FLOT或XP或FP+安慰剂	3
NCT05610332 <sup>[37]</sup>	免疫激活试验组:卡瑞利珠单抗+白蛋白紫杉醇; 免疫沉默试验组:卡瑞利珠单抗+FLOT	免疫激活对照组:FLOT; 免疫沉默对照组:FLOT	研究者决定
NCT04208347 <sup>[34]</sup>	SOXA:阿帕替尼+SOX;SOXAP:卡瑞利珠单抗+阿帕替尼 +SOX	SOX	3
MATTERHORN (NCT04592913) <sup>[36]</sup>	度伐利尤单抗+FLOT	FLOT	2
NCT04139135 <sup>[35]</sup>	HLX10+SOX	SOX+安慰剂	3
NCT05270824 <sup>[38]</sup>	PD-1抑制剂+白蛋白紫杉醇+塞吉奥,然后进行根治性手术	白蛋白紫杉醇+塞吉奥,然后进行根治性手术	研究者决定

注:XP=卡培他滨+顺铂;FP=5-氟尿嘧啶+顺铂;FLOT=氟尿嘧啶、亚叶酸、奥沙利铂和多西紫杉醇;SOX=替吉奥和奥沙利铂;HLX10=重组抗PD-1人源化单克隆抗体注射液

Note: XP=capecitabine + cisplatin; FP=5-fluorouracil + cisplatin; FLOT=fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel; SOX=S-1 and oxaliplatin; HLX10=recombinant anti-PD-1 humanized monoclonal antibody injection

## 2.2 ICI在局部进展期GC患者新辅助治疗中的疗效

### 2.2.1 ICI新辅助治疗对局部进展期GC患者肿瘤分期和pCR率的影响

一项II期试验研究(Neoplanet; NCT03631615)<sup>[22]</sup>, 治疗方案为新辅助卡瑞利珠单抗联合化疗, 局部进展期胃或GEJ腺癌患者接受治疗后的pCR率为33.3%, 总病理学完全缓解(total pathologic complete response, TpCR)率和MPR率分别为33.3%、44.4%, 28例患者(77.8%)达到ypN0(GC淋巴结阴性)。浙江大学医学院附属第一医院开展了一项前瞻性、单臂II期研究(NCT04065282)<sup>[23]</sup>, 治疗方案为新辅助信迪利单抗联合化疗, 局部进展期可切除胃或GEJ腺癌患者接受治疗后的pCR率与MPR率分别为19.4%(7/36)和47.2%(17/36), 27例患者(75%)TNM分期整体下降, 21例患者(58.3%)达到ypN0。2023年美国临床肿瘤学会年会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)报道了一项多中心、开放标签、II期随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)(NCT04250948)<sup>[30]</sup>, 治疗方案为新辅助特瑞普利单抗联合化疗, 局部进展期可切除胃或GEJ腺癌患者接受治疗后的pCR率为24.1%, 24例患者(44.4%)达到肿瘤消退等级(tumor regression grade, TRG)0/1, 25例患者(46.3%)达到ypT0-2(GC原发肿瘤深度未到浆膜层)。在以上ICI新辅助治疗的最新临床研究中, 局部进展期胃或GEJ癌

患者的pCR率和MPR率显著提高、肿瘤降期效果显著提升, 证实了ICI可以在新辅助治疗中显著降低局部进展期GC患者的临床肿瘤分期, 提高pCR率。

### 2.2.2 ICI新辅助治疗对局部进展期GC患者R<sub>0</sub>切除率的影响

NEONIPIGA(NCT04006262)<sup>[19]</sup>是一项由GERCOR推动的法国单臂、多中心学术II期研究, 治疗方案为术前O药和伊匹木单抗治疗以及术后O药治疗, 局部进展期dMMR/MSI-H胃或GEJ腺癌患者接受治疗后的R<sub>0</sub>切除率为100%(29/29)。加拿大麦吉尔大学健康中心/麦吉尔大学健康中心研究所的Alcindor等<sup>[29]</sup>开展了一项单中心、开放标签、Simon二阶段、单臂II期研究, 治疗方案为新辅助阿维鲁单抗联合化疗, 局部进展期胃食管腺癌(gastroesophageal adenocarcinoma, GEA)患者接受治疗后的R<sub>0</sub>切除率为96%。南京大学医学院附属鼓楼医院开展了一项前瞻性、多中心、单臂II期研究(SHARED)<sup>[21]</sup>, 治疗方案为新辅助信迪利单抗联合同步放化疗(concurrent radiotherapy, cCRT), 局部进展期胃或GEJ腺癌患者接受治疗后的R<sub>0</sub>切除率为94.7%。以上研究显示, 局部进展期GC患者经ICI新辅助治疗后的R<sub>0</sub>切除率均大于90%, 证实了ICI可以在新辅助治疗中显著提高局部进展期GC患者的R<sub>0</sub>切除率。

### 2.2.3 ICI新辅助治疗对局部进展期GC患者生存时间的影响

梅奥诊所(Mayo clinic)开展了一项前瞻性、单臂Ib/II期试验研究(NCT02730546)<sup>[25]</sup>,

与一项独立的倾向评分匹配队列（接受 CROSS 治疗而不进行免疫治疗）患者相比，PD-L1 高表达可切除 GEJ 腺癌患者经新辅助 K 药联合化疗后可获得更长的 PFS 和 OS。华中科技大学同济医学院附属协和医院开展了一项前瞻性、单组、开放标签的 II 期试验（NCT04890392）<sup>[26]</sup>，治疗方案为新辅助替雷利珠单抗联合替加氟/吉美嘧啶/奥替拉西（S-1）加奥沙利铂（SOX），局部进展期胃或 GEJ 癌患者接受治疗后的 1 年总无复发生存时间（recurrence-free survival, RFS）和 OS 分别为 90.0% 和 91.4%。KEYNOTE-585 研究<sup>[32]</sup> III 期结果显示，与单独化疗相比，新辅助/辅助 K 药联合化疗具有改善局部进展期胃或 GEJ 腺癌患者 EFS 的趋势，但没有统计学意义。在上述研究中，采用 ICI 新辅助治疗后，局部进展期 GC 患者的 PFS、RFS、OS 或 EFS 指标并未到达有效终点，其原因可能是 II 期临床研究样本量过少和随访时间过短，III 期临床研究数量匮乏。ICIs 在局部进展期 GC 新辅助治疗中的生存时间获益效果有待进一步探究和观察。

### 3 ICI 在局部进展期 CRC 新辅助治疗中的应用研究

#### 3.1 ICI 在局部进展期 CRC 新辅助治疗中的应用现状

最近一项关于 CRC 新辅助免疫治疗的单中心真实世界队列研究<sup>[39]</sup>表明，单药 PD-1 抑制剂的新辅助免疫疗法对 dMMR/MSI-H 局部进展期结直肠癌（locally advanced colorectal cancer, LACRC）患者足够安全且非常有效，需要大型、多中心、随机对照 III 期临床试验来验证 ICI 的新辅助免疫疗法在 LACRC 的长期疗效和安全性、最佳周期数和预测性生物标志物。研究 ICI 新辅助治疗的多项 I/II 期小样本临床试验<sup>[40-53]</sup>虽使 LACRC 患者获得良好的临床获益，但不能充分支持 ICI 新辅助治疗在 LACRC 的应用。正在进行的 III 期研究（NCT04928807、NCT05484024、NCT05215379、NCT05752136）<sup>[54-57]</sup>或将推动 ICI 的新辅助免疫疗法在 LACRC 的一线应用治疗（表 2）。

表 2 正在开展的 CRC ICI 新辅助治疗 III 期临床试验

Table 2 Ongoing phase III clinical trials of neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors for CRC

研究	研究设计	纳入病例	入组人数	患者分期	主要终点	次要终点
NCT04928807 <sup>[54]</sup>	多中心、RCT	直肠癌	230	cT3-4 和或 N+	pCR	OS、DFS、R <sub>0</sub> 切除率等
STELLAR II (NCT05484024) <sup>[55]</sup>	多中心、RCT	直肠癌	588	cT3-T4N0M0/cT2-4N+M0	pCR、cCR、DFS	OS、R <sub>0</sub> 切除率
NCT05215379 <sup>[56]</sup>	多中心、随机	微卫星稳定超低位直肠癌	180	cT1-3aN0-1M0	cCR	器官保存率
NCT05752136 <sup>[57]</sup>	多中心、RCT	微卫星稳定中低位直肠癌	108	cT2-4aN+M0 和 cT3/T4aN0M0	pCR	TRG、OS、PFS 等

注:CAPOX=卡培他滨和奥沙利铂;mFOLFOX=氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙

Note: CAPOX=capecitabine + oxaliplatin; mFOLFOX=fluorouracil, oxaliplatin, and calcium leucovorin

表 2 正在开展的 CRC ICI 新辅助治疗 III 期临床试验 (续)

Table 2 Ongoing phase III clinical trials of neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors for CRC (continued)

研究	术前新辅助治疗		
	试验组	对照组	周期数
NCT04928807 <sup>[54]</sup>	短程放疗序贯卡瑞利珠单抗和 CAPOX	长期 cCRT 和序贯 CAPOX	3
STELLAR II (NCT05484024) <sup>[55]</sup>	短程放疗序贯信迪利单抗和 CAPOX 或 mFOLFOX, 然后对 cCR 的自愿患者进行 TME 或观察等待	短程放疗序贯 CAPOX 或 mFOLFOX, 然后对 cCR 的自愿患者进行 TME 或观察等待	4
NCT05215379 <sup>[56]</sup>	放化疗+信迪利单抗注射液	放化疗	4
NCT05752136 <sup>[57]</sup>	短程放疗+恩沃利单抗联合 CAPOX, 然后进行 TME	短程放疗+CAPOX, 然后进行 TME	2

注:CAPOX=卡培他滨和奥沙利铂;mFOLFOX=氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙

Note: CAPOX=capecitabine + oxaliplatin; mFOLFOX=fluorouracil, oxaliplatin, and calcium leucovorin

#### 3.2 ICI 在局部进展期 CRC 患者新辅助治疗中的疗效

##### 3.2.1 ICI 新辅助治疗对局部进展期 CRC 患者肿瘤分期和 pCR 率的影响

广州中山大学开展了一项开

放标签、单臂、II 期研究（NCT04304209）<sup>[42]</sup>，治疗方案为新辅助信迪利单抗治疗，dMMR 局部进展期结肠癌患者接受治疗后的 pCR 率为 50%（3/6），94%（15/16）患者在治疗后首次评估时的肿瘤体

积缩小。贝鲁特美国大学医学中心的 Shamseddine 等<sup>[43]</sup>开展了一项前瞻性、单臂、多中心 II 期试验 (NCT03503630), 治疗方案为新辅助放疗后 mFOLFOX 联合阿维鲁单抗治疗, 局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 患者接受治疗后的 pCR 率 (TRG 0) 为 25% (3/12)、MPR 率为 50% (6/12), 8 例患者 (66.6%) 达到 ypN0。在以上 ICIs 新辅助治疗的最新临床研究中, LARC 患者的 pCR 率和 MPR 率显著提高、肿瘤降期的效果显著提升, 证实了 ICIs 可以在新辅助治疗中显著降低 LARC 患者的临床肿瘤分期, 提高 pCR 率。

**3.2.2 ICIs 新辅助治疗对局部进展期 CRC 患者 R<sub>0</sub> 切除率的影响** NICHE-2 研究<sup>[40]</sup>是一项非随机、多中心研究, 治疗方案为新辅助 O 药和伊匹木单抗治疗, dMMR 局部进展期结肠癌患者接受治疗后的 R<sub>0</sub> 切除率为 100%。广东中山大学附属第六医院开展了一项单中心、开放标签、平行组、随机、II 期研究 (PICC; NCT03926338)<sup>[41]</sup>, 治疗方案为新辅助特瑞普利单抗单药或联合塞来昔布, MSI-H 或 dMMR LARC 患者接受治疗后的 R<sub>0</sub> 切除率为 100% (34/34)。以上研究显示, LARC 患者经 ICIs 新辅助治疗后的 R<sub>0</sub> 切除率较高, 证实了 ICIs 可以在新辅助治疗中显著提高 LARC 患者的 R<sub>0</sub> 切除率。

**3.2.3 ICIs 新辅助治疗对局部进展期 CRC 患者生存时间的影响** 多项 II 期临床研究的生存期数据仍在随访中, 难以评价 ICIs 新辅助治疗对局部进展期 CRC 患者生存时间的影响。不过, 近期中山大学肿瘤防治中心开展了一项多中心真实世界队列研究<sup>[58]</sup>, 该研究纳入了国内 3 家中心接受 PD-1 抑制剂新辅助治疗的 73 例 CRC 患者, 患者大多为 LARC, 结果显示 PD-1 抑制剂新辅助治疗在局部 dMMR CRC 展现出显著疗效和低复发率。此研究不但是现今 CRC 新辅助免疫治疗领域样本量最大的研究, 而且是该领域关于长期疗效的首次报道。这在一定程度上说明 ICIs 新辅助治疗可以降低局部 dMMR CRC 患者的复发转移率, 从而改善长期生存。未来发布的 III 期研究结果将会揭示 ICIs 新辅助治疗能否使 LARC 患者取得生存时间获益。

## 4 ICIs 在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的安全性

ICONIC 是一项单臂 II 期试验 (NCT03399071)<sup>[59]</sup>,

旨在研究阿维鲁单抗联合 FLOT 在可切除食管胃腺癌 (oesophagogastric adenocarcinoma, OGA) 围手术期的安全性和有效性, 中期安全性分析结果显示, 术前新辅助和术后辅助阿维鲁单抗联合 FLOT 在可切除 OGA 患者手术中未导致意外或异常严重的围手术期并发症。山东大学齐鲁医学院开展了一项单中心、开放、单臂的 II 期研究 (NCT03878472)<sup>[24]</sup>, 治疗方案为新辅助卡瑞丽珠单抗联合抗血管生成药物阿帕替尼, 局部进展期 GC 患者接受治疗后的 3~4 级及以上不良反应率为 8% (2/25), 无 III 级及以上手术并发症。NCRT-PD1-LARC 是首都医科大学北京友谊医院开展的一项前瞻性、多中心、单臂 II 期研究 (NCT04911517)<sup>[44]</sup>, 治疗方案为长疗程新辅助放疗联合替雷利珠单抗, LARC 患者接受治疗后的 3~4 级及以上不良反应率为 3.8%, 未发生 4 或 5 级不良事件; III 级及以上手术并发症发生率为 3.8% (1/26), 未出现术中并发症。以上研究显示, 采用 ICIs 新辅助治疗后, 局部进展期胃肠道恶性肿瘤患者发生的不良反应和手术并发症可接受, 说明 ICIs 在局部进展期胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的安全性可控。

## 5 ICIs 在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的作用机制

ICIs 是肿瘤免疫治疗的主要方法。在免疫检查点阻断 (immune checkpoint blockade, ICB) 方法中, 最突出的两种方法是阻断细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (CTLA-4 或 CD152) 和 PD-1 或 CD279 与 PD-L1 或 CD274 或 B7-H1 之间的相互作用<sup>[60]</sup>, 从而增强 T 细胞的激活、阻止肿瘤细胞的免疫逃逸。在肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中, CD8 T 细胞承担了杀死肿瘤细胞的作用, 而调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 是最具代表性的 CD4 免疫抑制细胞<sup>[61]</sup>。研究<sup>[62]</sup>表明, 可能存在新辅助 PD- (L) 1 阻断后增强全身抗肿瘤 T 细胞免疫的两种潜在机制。一是 PD- (L) 1 阻断可以导致肿瘤特异性 T 细胞克隆在肿瘤微环境中的“原位”扩增; 二是 PD- (L) 1 阻断可以在含肿瘤抗原的树突状细胞 (dendritic cells, DC) 拾取肿瘤抗原并运输到肿瘤引流淋巴结 (tumor-draining lymph node, TDLN) 的过程及 TDLN 部位发挥作用, 增强肿瘤

特异性T细胞的生产性刺激或部分逆转耐受诱导。活化的T细胞通过传出淋巴管进入循环,然后进入组织。许多研究表明,原发肿瘤内的DC可以直接启动T细胞反应,TDLN也是肿瘤抗原呈递肿瘤特异性T细胞的关键位点,并且这一过程是通过PD-1通路阻断来增强<sup>[62]</sup>。Memarnejadian等<sup>[63]</sup>在小鼠肿瘤模型中显示,抗PD-1治疗通过防止亚优势克隆的自相残杀来减轻免疫优势,从而促进抗肿瘤CD8 T细胞反应性中的表位扩散。由以上研究推测,新辅助ICIs通过在肿瘤细胞的免疫检查点阻断,尤其是新辅助PD-1阻断,将会导致术前肿瘤特异性T细胞在TME中的克隆和抗肿瘤CD8 T细胞的表位扩散,从而最终提高胃肠道恶性肿瘤及其他肿瘤患者的RFS时间。

## 6 总结与展望

目前,以ICIs为基础的多种化疗免疫组合疗法已经被批准用于不可切除、转移性或晚期GC的一线治疗,以ICIs为基础的单双免疫治疗已经被批准用于不可切除、转移性或晚期MSI-H/dMMR CRC的一线治疗,并且多个大型III期临床研究显示出ICIs联合化疗与单双ICIs的治疗效果优于单纯化疗。鉴于此,众多研究人员开始探索是否可以将ICIs应用到局部进展期可切除/潜在可切除胃肠道恶性肿瘤的新辅助治疗中,最新的多项II期临床试验结果表明,ICIs新辅助治疗可以使胃肠道恶性肿瘤患者得到显著获益,降低患者的肿瘤分期,提高R<sub>0</sub>切除率和pCR率,安全性良好。然而,这些II期临床研究和III期GC临床研究(KEYNOTE-585)并没有证实这种治疗方法可以给患者带来生存获益,其原因可能是II期临床研究样本量过少和随访时间过短,III期临床研究数量匮乏。随着多项大样本III期临床研究(NCT04208347、NCT04139135、MATTERHORN、STELLAR II)的进展,或将阐明ICIs在胃肠道恶性肿瘤患者新辅助治疗中的应用效果,ICIs新辅助治疗在胃肠道恶性肿瘤患者中的应用前景值得期待。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:杜晓宇负责文稿写作;杨佳兴、程允华、李路遥和马尚负责收集复习文献;范瑞芳、许淑梅、宋雷和许威负责校对及修改;阎龙负责指导审阅文章。

## 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] 赫捷,陈万青,李兆申,等.中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J].*中华消化外科杂志*, 2022, 21(7):677–700. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220624-00370.  
He J, Chen WQ, Li ZS, et al. China guideline for the screening, early detection and early treatment of gastric cancer (2022, Beijing)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2022, 21(7):677–700. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220624-00370.
- [3] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组.中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J].*中华肿瘤杂志*, 2021, 43(1):16–38. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010.  
National Cancer Center China expert group on guidelines for the screening, early detection and early treatment of colorectal cancer. China guideline for the screening, early detection and early treatment of colorectal cancer (2020, Beijing)[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2021, 43(1):16–38. doi: 10.3760/cma.j.cn112152-20210105-00010.
- [4] Li Z, Shan F, Wang Y, et al. Correlation of pathological complete response with survival after neoadjuvant chemotherapy in gastric or gastroesophageal junction cancer treated with radical surgery: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(1):e0189294. doi: 10.1371/journal.pone.0189294.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.胃癌诊疗指南(2022年版)[J].*中华消化外科杂志*, 2022, 21(9):1137–1164. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00432.  
National Health Commission of the People's Republic of China Medical Administration. Standardization for diagnosis and treatment of gastric cancer (2022 edition)[J]. *Chinese Journal of Digestive Surgery*, 2022, 21(9):1137–1164. doi: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00432.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会.中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J].*中华外科杂志*, 2020, 58(8):561–585. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20200518-00390.  
National Health Commission of the People's Republic of China. Chinese protocol of diagnosis and treatment of colorectal cancer (2020 edition)[J]. *Chinese Journal of Surgery*, 2020, 58(8):561–585. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20200518-00390.
- [7] Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma[J]. *Nat Med*, 2018, 24(11):1655–1661. doi: 10.1038/s41591-018-0198-0.
- [8] Cloughesy TF, Mochizuki AY, Orpilla JR, et al. Neoadjuvant anti-PD-1 immunotherapy promotes a survival benefit with intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma[J]. *Nat*

- Med, 2019, 25(3):477-486. doi: [10.1038/s41591-018-0337-7](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0337-7).
- [9] Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10302): 759-771. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4).
- [10] Casak SJ, Marcus L, Fashoyin-Aje L, et al. FDA approval summary: pembrolizumab for the first-line treatment of patients with MSI-H/dMMR advanced unresectable or metastatic colorectal carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(17): 4680-4684. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-21-0557](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-21-0557).
- [11] Forde PM, Spicer J, Lu S, et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in resectable lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(21):1973-1985. doi: [10.1056/NEJMoa2202170](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2202170).
- [12] Tang Q, Zhao S, Zhou N, et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant therapy for solid tumors (Review)[J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(4):49. doi: [10.3892/ijo.2023.5497](https://doi.org/10.3892/ijo.2023.5497).
- [13] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2021, 398(10294): 27-40. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2).
- [14] Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer [J]. *Nature*, 2021, 600(7890): 727-730. doi: [10.1038/s41586-021-04161-3](https://doi.org/10.1038/s41586-021-04161-3).
- [15] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-1191. doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9).
- [16] Lenz HJ, van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: the phase II CheckMate 142 study[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 161-170. doi: [10.1200/JCO.21.01015](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01015).
- [17] Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(5): 659-670. doi: [10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8).
- [18] Li S, Xu Q, Dai X, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint inhibitors in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2023, 30(6): 3594-3602. doi: [10.1245/s10434-023-13143-w](https://doi.org/10.1245/s10434-023-13143-w).
- [19] André T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPGA phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2):255-265. doi: [10.1200/JCO.22.00686](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00686).
- [20] Al-Batran SE, Lorenzen S, Thuss-Patience PC, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl):4003. doi: [10.1200/JCO.2022.40.16\\_suppl.4003](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4003).
- [21] Wei J, Lu X, Liu Q, et al. SHARED: Efficacy and safety of sintilimab in combination with concurrent chemoradiotherapy (cCRT) in patients with locally advanced gastric (G) or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl): 4040. doi: [10.1200/JCO.2021.39.15\\_SUPPL.4040](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_SUPPL.4040).
- [22] Tang Z, Wang Y, Liu D, et al. The Neo-PLANET phase II trial of neoadjuvant camrelizumab plus concurrent chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinoma of stomach or gastroesophageal junction[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):6807. doi: [10.1038/s41467-022-34403-5](https://doi.org/10.1038/s41467-022-34403-5).
- [23] Jiang H, Yu X, Li N, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant sintilimab, oxaliplatin and capecitabine in patients with locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: early results of a phase 2 study[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(3):e003635. doi: [10.1136/jitc-2021-003635](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003635).
- [24] Li S, Yu W, Xie F, et al. Neoadjuvant therapy with immune checkpoint blockade, antiangiogenesis, and chemotherapy for locally advanced gastric cancer[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 8. doi: [10.1038/s41467-022-35431-x](https://doi.org/10.1038/s41467-022-35431-x).
- [25] Zhu M, Chen C, Foster NR, et al. Pembrolizumab in combination with neoadjuvant chemoradiotherapy for patients with resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(14):3021-3031. doi: [10.1158/1078-0432.CCR-22-0413](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0413).
- [26] Yin Y, Lin Y, Yang M, et al. Neoadjuvant tislelizumab and tegafur/gimeracil/octeracil (S-1) plus oxaliplatin in patients with locally advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: early results of a phase 2, single-arm trial[J]. *Front Oncol*, 2022, 12:959295. doi: [10.3389/fonc.2022.959295](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.959295).
- [27] Hasegawa H, Shitara K, Takiguchi S, et al. A multicenter, open-label, single-arm phase I trial of neoadjuvant nivolumab monotherapy for resectable gastric cancer[J]. *Gastric Cancer*, 2022, 25(3):619-628. doi: [10.1007/s10120-022-01286-w](https://doi.org/10.1007/s10120-022-01286-w).
- [28] Li H, Deng J, Ge S, et al. Phase II study of perioperative toripalimab in combination with FLOT in patients with locally advanced resectable gastric/gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl):4050. doi: [10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.4050](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4050).

- [29] Alcindor T, Opu T, Elkrief A, et al. Phase II trial of perioperative chemotherapy + avelumab in locally advanced gastroesophageal adenocarcinoma: preliminary results[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(15\_suppl):4046. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.4046.
- [30] Yuan S, Nie R-C, Jin Y, et al. Perioperative PD-1 antibody toripalimab plus SOX or XELOX chemotherapy versus SOX or XELOX alone for locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Results from a prospective, randomized, open-label, phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16\_suppl):4001. doi: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.4001.
- [31] Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, et al. INFINITY: a multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC)[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4\_suppl):358. doi: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.358.
- [32] Bang YJ, van Cutsem E, Fuchs CS, et al. KEYNOTE-585: phase III study of perioperative chemotherapy with or without pembrolizumab for gastric cancer[J]. *Future Oncol*, 2019, 15(9): 943-952. doi: 10.2217/fon-2018-0581.
- [33] MERCK. Merck Provides Update on Phase 3 KEYNOTE-585 Trial in Locally Advanced Resectable Gastric and Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma[DB/OL]. Businesswire (US). (2023-6-20)[2023-10-10]. Available at: <https://www.businesswire.com/news/home/20230620131138/en/Merck-Provides-Update-on-Phase-3-KEYNOTE-585-Trial-in-Locally-Advanced-Resectable-Gastric-and-Gastroesophageal-Junction-GEJ-Adenocarcinoma>.
- [34] Zheng Y, Wang Z, Yan C, et al. Protocol for a randomized controlled trial of perioperative S-1 plus oxaliplatin combined with apatinib and camrelizumab in patients with resectable, locally advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(24):1684. doi: 10.21037/atm-20-7802.
- [35] Wang SB. A Clinical Study of HLX10 Combined With Chemotherapy Versus Placebo Combined With Chemotherapy for Neoadjuvant/Adjuvant Treatment of Gastric Cancer [DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). (2019-12-12)[2023-10-16]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04139135?cond=A%20Clinical%20Study%20of%20HLX10%20Combined%20With%20Chemotherapy%20Versus%20Placebo%20Combined%20With%20Chemotherapy%20for%20Neoadjuvant%20Adjuvant%20Treatment%20of%20Gastric%20Cancer%20&rank=1>.
- [36] Janjigian YY, van Cutsem E, Muro K, et al. MATTERHORN: phase III study of durvalumab plus FLOT chemotherapy in resectable gastric/gastroesophageal junction cancer[J]. *Future Oncol*, 2022, 18(20):2465-2473. doi: 10.2217/fon-2022-0093.
- [37] Huang CM. Clinical Efficacy in Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Gastric Cancer With Different Immunotypes[DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). (2022-11-01)[2023-10-16]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05610332?cond=Clinical%20Efficacy%20in%20Neoadjuvant%20Treatment%20of%20Locally%20Advanced%20Gastric%20Cancer%20With%20Different%20Immunotypes&rank=1>.
- [38] Huang CM. Study Evaluating Neoadjuvant Immunotherapy Increasing CD8+ Cell Infiltration in Advance Gastric Adenocarcinoma[DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). (2022-12-01)[2023-10-16]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05270824?cond=Study%20Evaluating%20Neoadjuvant%20Immunotherapy%20Increasing%20CD8%2B%20Cell%20Infiltration%20in%20Advance%20Gastric%20Adenocarcinoma&rank=1>.
- [39] Zhang X, Yang RF, Wu T, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant monoimmunotherapy with PD-1 inhibitor for dMMR/MSI - H locally advanced colorectal cancer: a single-center real-world study[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 913483. doi: 10.3389/fimmu.2022.913483.
- [40] Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, et al. LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33:S1389. doi: 10.1016/j.annonc.2022.08.016.
- [41] Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1):38-48. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00348-4.
- [42] Chen G, Jin Y, Guan WL, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(5): 422-431. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00439-3.
- [43] Shamseddine A, Zeidan YH, El Hussein Z, et al. Efficacy and safety-in analysis of short-course radiation followed by mFOLFOX-6 plus avelumab for locally advanced rectal adenocarcinoma[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1):233. doi: 10.1186/s13014-020-01673-6.
- [44] Gao JL, Zhang X, Yang ZY, et al. Interim result of phase II, prospective, single-arm trial of long-course chemoradiotherapy combined with concurrent tislelizumab in locally advanced rectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1057947. doi: 10.3389/fonc.2023.1057947.
- [45] Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25):2363-2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445.
- [46] Bando H, Tsukada Y, Inamori K, et al. Preoperative chemoradiotherapy plus nivolumab before surgery in patients with microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(6): 1136-1146. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3213.

- [47] Inamori K, Togashi Y, Bando H, et al. Translational research of VOLTAGE-A: efficacy predictors of preoperative chemoradiotherapy and consolidation nivolumab in patients with both microsatellite stable and microsatellite instability-high locally advanced rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3\_suppl):100. doi: 10.1200/JCO.2021.39.3\_suppl.100.
- [48] Lin Z, Cai M, Zhang P, et al. Phase II, single-arm trial of preoperative short-course radiotherapy followed by chemotherapy and camrelizumab in locally advanced rectal cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(11):e003554. doi: 10.1136/jitc-2021-003554.
- [49] Dai S, Wang F, Shen Y, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant preoperative short-course radiation followed by envafolelimab plus CAPEOX in microsatellite stable (MSS)/mismatch repair proficient (pMMR) locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(4\_suppl):134. doi:10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.134.
- [50] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4):566–576. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8.
- [51] Rahma OE, Yothers G, Hong TS, et al. Use of total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: initial results from the pembrolizumab arm of a phase 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(8): 1225–1230. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1683.
- [52] Wu A, Li Y, Ji D, et al. PKUCH 04 trial: Total neoadjuvant chemoradiation combined with neoadjuvant PD-1 blockade for pMMR/MSS locally advanced middle to low rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl):3609. doi:10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.3609.
- [53] Wu A, Li Y, Ji D, et al. Total neoadjuvant chemoradiation combined with neoadjuvant PD-1 blockade for patients with pMMR, high-risk, and locally advanced middle to low rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(16\_suppl): 3611. doi: 10.1200/JCO. 2022.40.16\_suppl.3611.
- [54] Zhang T. Short-Course Radiotherapy Followed by Neoadjuvant Chemotherapy and Camrelizumab in Locally Advanced Rectal Cancer (UNION) [DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). (2021-07-20) [2023-10-16]. Available at: [https://clinicaltrials.gov/study/NCT04928807?cond=Short-Course%20Radiotherapy%20Followed%20by%20Neoadjuvant%20Chemotherapy%20and%20Camrelizumab%20in%20Locally%20Advanced%20Rectal%20Cancer%20\(UNION\)&rank=1](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04928807?cond=Short-Course%20Radiotherapy%20Followed%20by%20Neoadjuvant%20Chemotherapy%20and%20Camrelizumab%20in%20Locally%20Advanced%20Rectal%20Cancer%20(UNION)&rank=1).
- [55] Jing J. Short-course Radiotherapy Followed by Chemotherapy and PD-1 Inhibitor for Locally Advanced Rectal Cancer[DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). (2022-08-06) [2023-10-16]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05484024?cond=Short-course%20Radiotherapy%20Followed%20by%20Chemotherapy%20and%20PD-1%20Inhibitor%20for%20Locally%20Advanced%20Rectal%20Cancer&rank=1>.
- [56] Zhang W. Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Combined With Immunotherapy for MSS Ultra-low Rectal Cancer[DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). (2022-10-01) [2023-10-16]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05215379?cond=Neoadjuvant%20Chemoradiation%20Therapy%20Combined%20With%20Immunotherapy%20for%20MSS%20Ultra-low%20Rectal%20Cancer&rank=1>.
- [57] Dai S. Preoperative Short-course Radiation Followed by Envafolelimab Plus CAPEOX for MSS Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma (PRECAM) [DB/OL]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). (2022-04-07) [2023-10-16]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05216653?cond=Preoperative%20Short-course%20Radiation%20Followed%20by%20Envafolelimab%20Plus%20CAPEOX%20for%20MSS%20Locally%20Advanced%20Rectal%20Adenocarcinoma&rank=1>.
- [58] Xiao BY, Zhang X, Cao TY, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to major response and low recurrence in localized mismatch repair-deficient colorectal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(1):60–66. doi: 10.6004/jnccn.2022.7060.
- [59] Athauda A, Starling N, Chau I, et al. Perioperative FLOT plus anti-PD-L1 avelumab (FLOT-A) in resectable oesophagogastric adenocarcinoma (OGA): Interim safety analysis results from the ICONIC trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(3\_suppl):201. doi:10.1200/JCO.2021.39.3\_suppl.201.
- [60] Naimi A, Mohammed RN, Raji A, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons[J]. *Cell Commun Signal*, 2022, 20(1): 44. doi: 10.1186/s12964-022-00854-y.
- [61] Liu Y, Li C, Lu Y, et al. Tumor microenvironment-mediated immune tolerance in development and treatment of gastric cancer[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1016817. doi: 10.3389/fimmu.2022.1016817.
- [62] Topalian SL, Taube JM, Pardoll DM. Neoadjuvant checkpoint blockade for cancer immunotherapy[J]. *Science*, 2020, 367(6477): eaax0182. doi: 10.1126/science.aax0182.
- [63] Memarnejadian A, Meilleur CE, Shaler CR, et al. PD-1 blockade promotes epitope spreading in anticancer CD8+ T cell responses by preventing fratricidal death of subdominant clones to relieve immunodomination[J]. *J Immunol*, 2017, 199(9): 3348–3359. doi: 10.4049/jimmunol.1700643.

( 本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 杜晓宇, 范瑞芳, 许淑梅, 等. 免疫检查点抑制剂在胃肠道恶性肿瘤新辅助治疗中的应用研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(10): 1588–1598. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.018

Cite this article as: Du XY, Fan RF, Xu SM et al. Advances in application of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant therapy for gastrointestinal malignancies[J]. *Chin J Gen Surg*, 2023, 32(10): 1588–1598. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.10.018